




 12


## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG



 Anmeldenummer: 81110105.4


 Anmeldetag: 03.12.81



 Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 D 213/74, C 07 D 401/12,**  
**A 61 K 31/44**  
**// C07D213/75**


 Priorität: 10.01.81 DE 3100516


 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 21.07.82  
 Patentblatt 82/29



 Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE



 Anmelder: C.H. BOEHRINGER SOHN, Postfach 200,  
 D-6507 Ingelheim am Rhein (DE)


 Benannte Vertragsstaaten: BE CH DE FR IT LI LU NL SE  
 AT

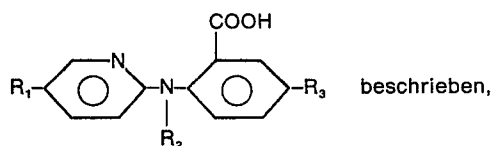

 Anmelder: Boehringer Ingelheim International G.m.b.H.,  
 D-6507 Ingelheim am Rhein (DE)


 Benannte Vertragsstaaten: GB


 Erfinder: Schromm, Kurt, Dr., In der Dörrwiese 35,  
 D-6507 Ingelheim am Rhein (DE)  
 Erfinder: Mentrup, Anton, Dr., Steinernstrasse 25,  
 D-6503 Mainz-Kastel (DE)  
 Erfinder: Renth, Ernst-Otto, Dr., Frankenstrasse 11,  
 D-6507 Ingelheim am Rhein (DE)  
 Erfinder: Fügner, Armin, Dr., Im Hippel 31,  
 D-6535 Gau-Algesheim (DE)


 54 Pyridylaminobenzoensäuren, ihre Herstellung und Verwendung.


 57 Es wurden Verbindungen der Formel



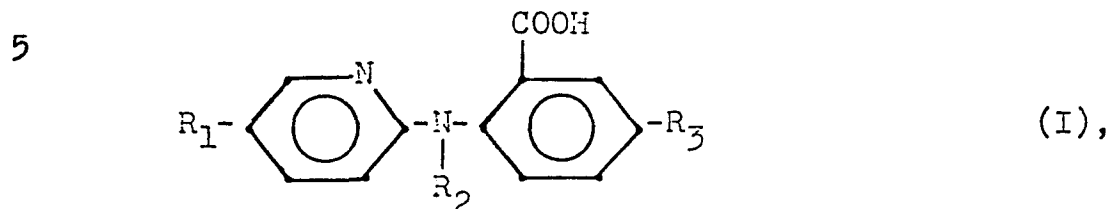
in der R<sub>1</sub> eine (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- oder (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CH-Gruppe, R<sub>2</sub> Wasserstoff, Formyl oder Acetyl und R<sub>3</sub> Carboxyl oder Tetrazol-5-yl bedeutet, sowie ihre Salze, die Herstellung dieser Verbindungen und ihre Verwendung. Die Verbindungen zeigen vor allem antiallergische Wirkung und können daher besonders bei der Behandlung und Prophylaxe allergischer Krankheiten angewendet werden.

**EP 0 056 114 A1**

COMPLETE DOCUMENT

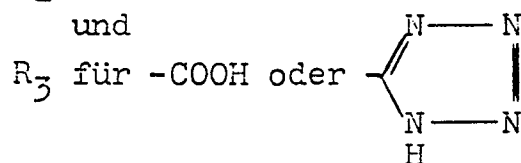


1 Die Erfindung betrifft neue Pyridylaminobenzoesäuren der Formel



10 in der  
 $R_1$  für eine der Gruppen  
 $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$  oder  $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ ,

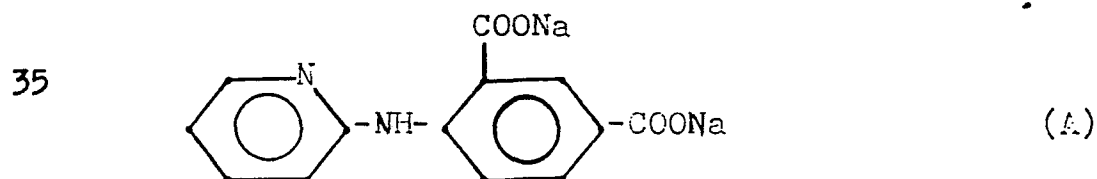
15  $R_2$  für Wasserstoff,  $-\text{CHO}$  oder  $-\text{CO}-\text{CH}_3$   
 und



20 steht,  
 sowie ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

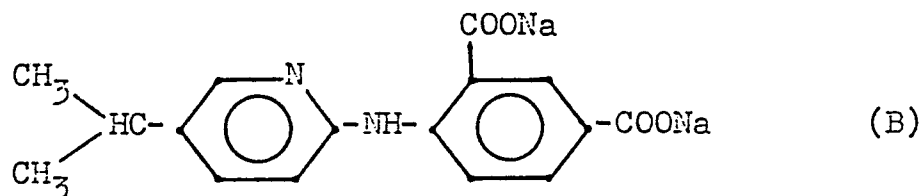
Die neuen Verbindungen sind für therapeutische Zwecke ver-  
 25 wendbar und können auch als Zwischenprodukte für die Her-  
 stellung von pharmazeutischen Wirkstoffen und Präparaten  
 dienen. Hervorzuheben ist die starke antiallergische  
 Wirkung der Verbindungen der Formel I.

30 Aus der deutschen Offenlegungsschrift 27 35 919 sind ver-  
 wandte Verbindungen bekannt, beispielsweise die Verbindung  
 der Formel



- 1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen jedoch eine  
 überraschend hohe Überlegenheit in der antiallergischen  
 Wirkung. Beispielsweise liegt die ED<sub>50</sub> [mg/kg] an der  
 Ratte im PCA-Test für die erfindungsgemäße Verbindung

5



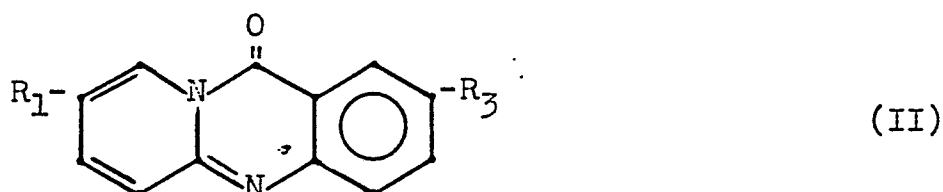
10

bei oraler Substanzgabe ca. 100-mal niedriger als für  
 die Verbindung A.

- 15 Die Verbindungen der Formel I werden nach üblichen Ver-  
 fahren hergestellt.

1. Man behandelt eine Verbindung der Formel

20



25

in der R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> die obige Bedeutung haben, mit basischen  
 Stoffen, z.B. Alkalilaugen, etwa wäßriger Natronlauge.  
 Gegebenenfalls wird anschließend die Aminogruppe nach  
 üblichen Methoden formyliert oder acetyliert.

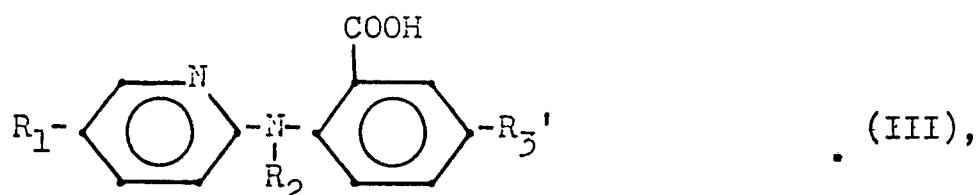
30

Die Ringöffnung kann bei niedrigen Temperaturen erfolgen,  
 wird jedoch zweckmäßig unter Erwärmen, gewünschtenfalls  
 bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemischs, durchge-  
 führt.

2. Man wandelt in einer Verbindung der Formel

35

1



5

in der  $R_1$  und  $R_2$  die obige Bedeutung haben und  $R_3'$  für eine Vorstufe von  $R_3$  steht, die Gruppe  $R_3'$  in die Gruppe  $R_3$  um.

10

$R_3'$  kann insbesondere eine Estergruppe  $-\text{COOR}$  oder eine Säureamidgruppe  $-\text{CONR}'\text{R}''$  oder die CN-Gruppe darstellen. Durch Hydrolyse, insbesondere mit Basen, erhält man Verbindungen der Formel I. Aus Verbindungen der Formel III mit  $R_3'$  gleich CN erhält man durch

15

Azid-Addition solche Endprodukte, in denen  $R_3$  den Tetrazol-5-yl-Rest bedeutet.

20

Bei den Estergruppen kann R den Kohlenwasserstoffteil eines beliebigen Alkohols bedeuten, der unter den Reaktionsbedingungen ausreichend beständig ist; jedoch bedeutet R bevorzugt einen niederen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten Benzylrest.

25

Auch  $R'$  und  $R''$ , die gleich oder verschieden sein können, können beliebige, unter den Reaktionsbedingungen ausreichend stabile, gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste bedeuten. Bevorzugt stehen sie für Wasserstoff, niedere aliphatische

30

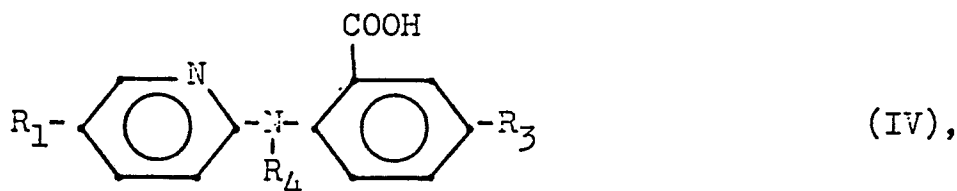
Reste oder gegebenenfalls substituierte Benzylreste.

35

Die Umwandlung der Gruppe  $R_3'$  in  $R_3$  erfolgt im allgemeinen bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs. Die Hydrolyse wird bevorzugt mit wäßrigen Alkalilaugen durchgeführt. Auch die Verwendung bzw. Mitverwendung von organischen Lösungsmitteln, die unter den Re-

1 aktionsbedingungen ausreichend beständig sind, ist  
möglich.

5 3. Man spaltet aus einer Verbindung der Formel



10

in der  $R_4$  einen von der Aminogruppe abspaltbaren Rest bedeutet, diesen Rest nach üblichen Methoden ab.  $R_4$  steht vorzugsweise für einen Carbonsäurerest, insbesondere den Rest einer niederen aliphatischen Carbonsäure, oder einen gegebenenfalls substituierten Benzylrest. Je nach seiner Art wird der Rest  $R_4$  hydrolytisch, insbesondere mit Basen, oder hydrogenolytisch in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren entfernt. Man erhält Verbindungen I mit  $R_2$  gleich H.

20

Die Ausgangsstoffe der Formeln II bis IV können als freie Säuren oder als Salze für die erfindungsgemäßen Umsetzungen verwendet werden.

25 Die Ausgangsstoffe werden nach üblichen Methoden erhalten.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen sind therapeutisch verwendbar oder dienen als Zwischenprodukte für die Herstellung von Arzneistoffen. Hervorzuheben ist ihre antiallergische Wirkung. Diese kann für die Prophylaxe und Behandlung von allergischen Krankheiten wie Asthma oder auch bei Heufieber, Conjunctivitis, Urticaria, Ekzemen, atopischer Dermatitis ausgenutzt werden. Die Verbindungen zeigen außerdem muskelrelaxierende, bronchodilatorische und vasodilatorische Wirkung. Bei der wichtigsten Anwendung, der Asthma-

30

35

- 1 Propylaxe, sind als Vorteile gegenüber dem Handels-  
 produkt Cromoglycinsäure die längere Wirkungsdauer  
 und vor allem die orale Wirksamkeit zu nennen. .  
 Für die Anwendung werden die erfindungsgemäßen Ver-  
 5 bindungen in üblicherweise mit Hilfs- und Träger-  
 stoffen zu gebräuchlichen galenischen Zubereitungen  
 verarbeitet, z.B. zu Kapseln, Tabletten, Dragées,  
 Lösungen, Suspensionen für die orale Anwendung; zu  
 10 Aerosolen für die pulmonale Gabe; zu sterilen iso-  
 tonischen wäßrigen Lösungen für die parenterale An-  
 wendung und zu Cremes, Salben, Lotionen, Emulsionen  
 oder Sprays für die lokale Applikation. Die Einzel-  
 dosis hängt, außer von der Wirksubstanz, von der  
 15 Indikation (z.B. der Beschaffenheit des allergischen  
 Zustandes) und der Anwendungsweise ab. Im allgemeinen  
 beträgt die Dosis pro kg Körpergewicht bei der pulmo-  
 nalen Anwendung etwa 1 - 50  $\mu$ g, bei der intravenösen An-  
 wendung etwa 10 - 1000  $\mu$ g, bei der oralen Anwendung etwa  
 0,05 bis 5 mg. Nasal oder okular werden etwa 0,02 bis 5  
 20 mg angewendet.

Beispiele für die pharmazeutischen Präparate mit er-  
 findungsgemäßen Wirkstoffen:

## 25 Tabletten

Zusammensetzung:

- |    |                                    |                |
|----|------------------------------------|----------------|
| a) | 4-(5-Isopropylpyridyl-2-amino)iso- |                |
|    | phthalsäure-dinatriumsalz          | 0,010 g        |
|    | Stearinsäure                       | 0,001 g        |
| 30 | Traubenzucker                      | <u>0,189 g</u> |
|    |                                    | 0,200 g        |
| b) | 2-(5-Isopropylpyridyl-2-amino)-    |                |
|    | 5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzoesäure-  |                |
| 35 | dinatriumsalz                      | 0,020 g        |
|    | Stearinsäure                       | 0,002 g        |
|    | Traubenzucker                      | <u>0,223 g</u> |
|    |                                    | 0,250 g        |

- 1 Die Bestandteile werden in üblicher Weise verarbeitet und zu Tabletten von 200 mg verpreßt.

5 Salbe

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	0,200 g
rauchende Salzsäure	0,010 g
Natriumpyrosulfit	0,050 g
10 Gemisch aus gleichen Teilen Cetyl- alkohol und Stearylalkohol	20,000 g
weiße Vaseline	5,000 g
künstliches Bergamotteöl	0,075 g
destilliertes Wasser	ad 100,000 g

- 15 Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Salbe verarbeitet.

Inhalationsaerosol

20 Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	0,5 Gew.-%
Sojalezithin	0,2 Gew.-%
Treibgas Mischung (Frigen 11,12 und 114)	99,3 Gew.-%

- 25 Die Zubereitung wird vorzugsweise in Aerosolbehälter mit Dosierventil abgefüllt. Der einzelne Hub wird so bemessen, daß eine Dosis von 0,5 mg abgegeben wird.

30

35

1 Ampullen (Injektionslösungen)

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung 0,50 Gew.-%

Natriumpyrosulfit 0,10 Gew.-%

## 5 Dinatriumsalz der Ethylendiamin-

tetraessigsäure 0,05 Gew.-%

Natriumchlorid 0,85 Gew.-%

doppelt destilliertes Wasser 98,50 Gew.-%

- 10 Wirkstoff und Hilfsstoffe werden in einer ausreichenden Menge Wasser gelöst und mit der notwendigen Menge Wasser auf die angegebene Konzentration gebracht. Die Lösung wird filtriert und unter aseptischen Bedingungen in 1 ml-Ampullen abgefüllt. Zuletzt werden die Ampullen sterili-
- 15 siert und verschlossen. Jede Ampulle enthält 5 mg Wirkstoff.

- Für die Anwendung als Aerosol können die erfindungsge-
- 20 mäßigen Wirkstoffe auch in mikronisierter Form (Teilchengröße im wesentlichen etwa 2 - 6  $\mu\text{m}$ ), gegebenenfalls unter Zusatz mikronisierter Trägerstoffe, etwa Lactose, in Hartgelatine-Kapseln gefüllt werden. Zur Applikation dienen übliche Geräte für die Pulverinhalation.

- 25 In jede Kapsel werden z.B. 0,2 bis 5 mg Wirkstoff und 0 bis 40 mg Lactose eingefüllt.

- Die Herstellung der neuen Verbindungen ist in den nach-
- 30 stehenden Beispielen näher erläutert.

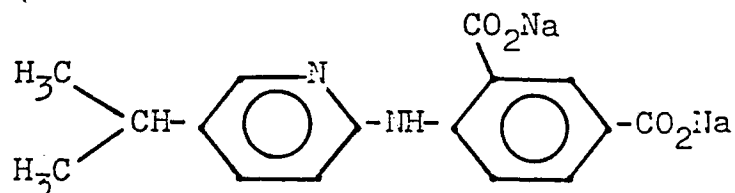
- Zur zusätzlichen Charakterisierung wurden UV-Spektren von den Verbindungen aufgenommen. Es wurden die langwelligen Absorptionsbanden ausgewählt und die Absorptionen im
- 35 Maximum als  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] mit den dazugehörigen molaren logarithmischen Extinktionskoeffizient  $\log \epsilon$  angegeben.



1 Beispiel 1

4-(5-Isopropylpyridyl-2-amino)isophthalsäure-dinatrium-  
salz

5



- 10 2,0 g 8-Isopropyl-11-oxo-11-H-pyridol[2,1-b]chinazolin-  
2-carbonsäure werden mit 14,2 ml normaler Natronlauge  
1 Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Es entsteht eine  
klare Lösung. Danach wird das Wasser mit Toluol azeo-  
trop abdestilliert. Die Kristalle werden in Äther auf-  
15 geschlämmt, abgesaugt und im Vakuum bei 60°C getrocknet.  
Man erhält 2,4 g der Titelverbindung, die mit 1 Mol  
Kristallwasser kristallisiert.

Analyse:  $C_{16}H_{14}N_2O_4Na_2 \times 1H_2O$

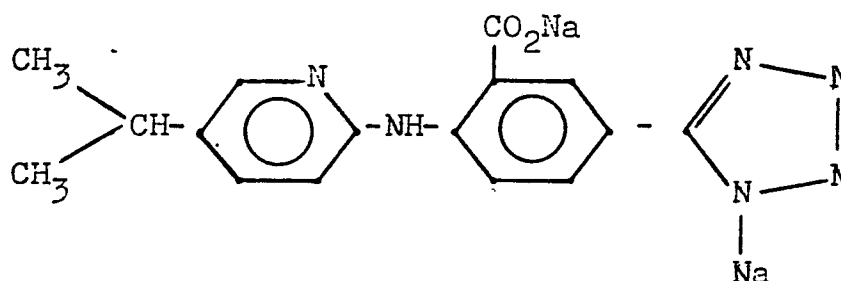
20

	C %	H %	N %	$\lambda_{max}$ [nm]	log $\epsilon$
ber.:	53,04	4,42	7,73	330	4,31
gef.:	52,27	4,40	7,46	290	4,22

25 Beispiel 2

2-(5-Isopropylpyridyl-2-amino)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-  
benzoesäuredinatriumsalz

30



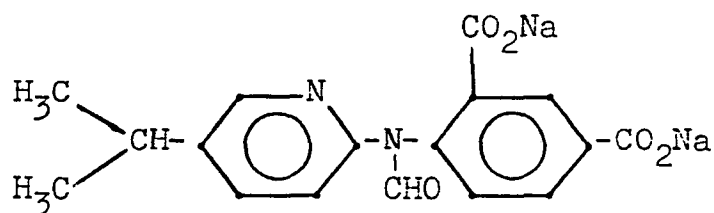
- 35 6,0 g 2-(5-Isopropylpyridyl-2-amino)5-cyanobenzoessäure  
natriumsalz, 1,8 g Natriumazid und 1,5 g Ammoniumchlorid  
werden in 70 ml Dimethylformamid 12 Stunden auf 100°C  
erhitzt. Die anorganischen Bestandteile werden dann abge-

1 trennt und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird mit Ethanol-Ether verrieben, wobei die gewünschte Verbindung kristallisiert.

5 In analoger Weise werden folgende Verbindungen hergestellt:

N-Formyl-N-(5-Isopropylpyridyl-2)-4-aminoisophthalsäure-dinatriumsalz

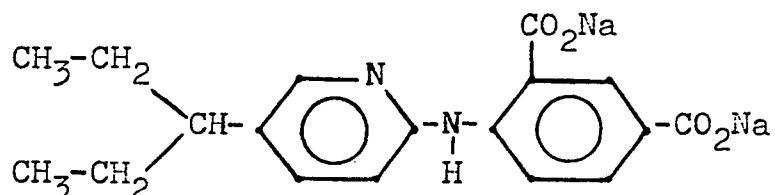
10



15

4-(5-Pentyl-3-pyridyl-2-amino)isophthalsäure-dinatriumsalz

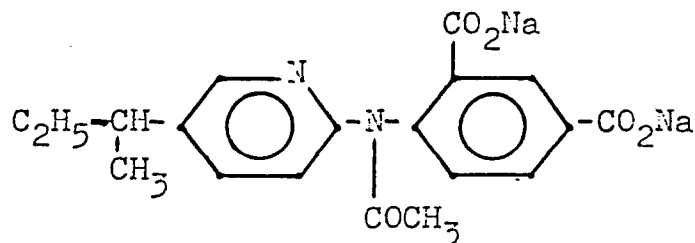
20



25

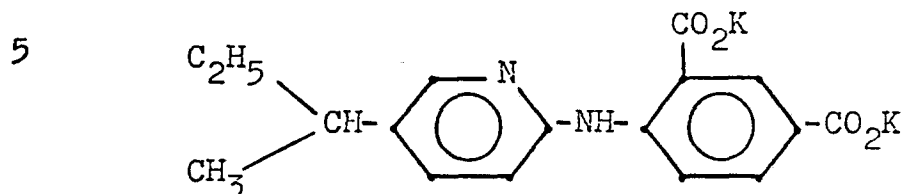
N-Acetyl-N-(5-Butyl-2-pyridyl-2)-4-aminoisophthalsäure-dinatriumsalz

30

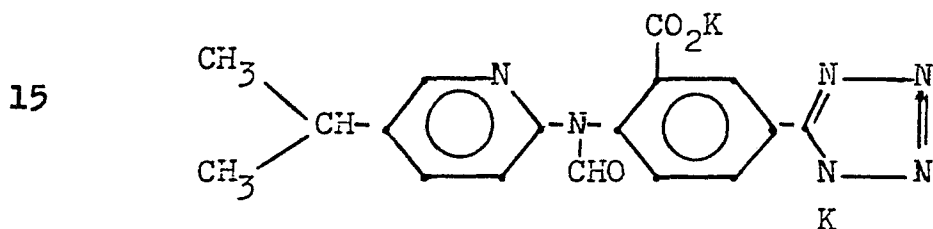


35

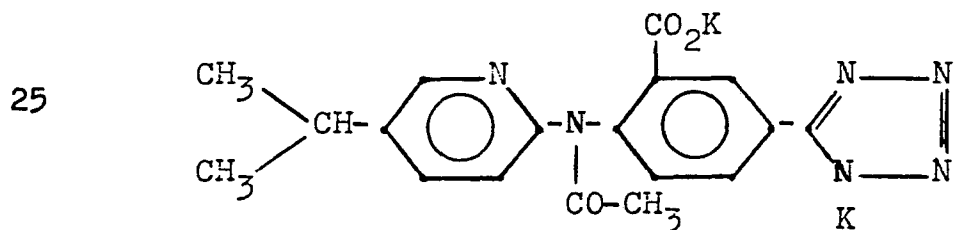
- 1 4-(5-Butyl-2-pyridyl-2-amino)-isophthalsäure-dikalium-salz



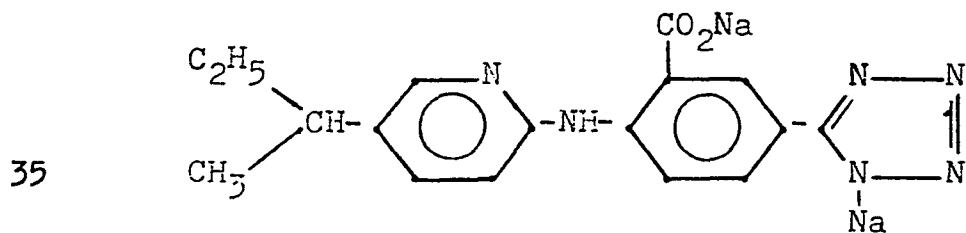
- 10 N-Formyl-N-(5-Isopropylpyridyl-2)-2-amino-5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzoesäure-dikaliumsalz



- 20 N-Acetyl-N-(5-Isopropylpyridyl-2)-2-amino-5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzoesäure-dikaliumsalz

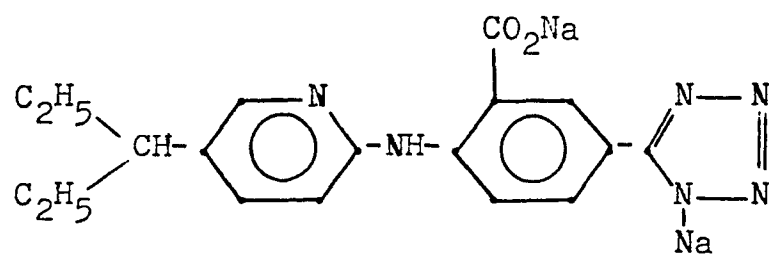


- 30 2-(5-Butyl-2-pyridyl-2-amino)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzoesäure-dinatriumsalz



1 2-(5-Pentyl-3-pyridyl-2-amino)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-  
benzoesäure-dinatriumsalz

5



10

15

20

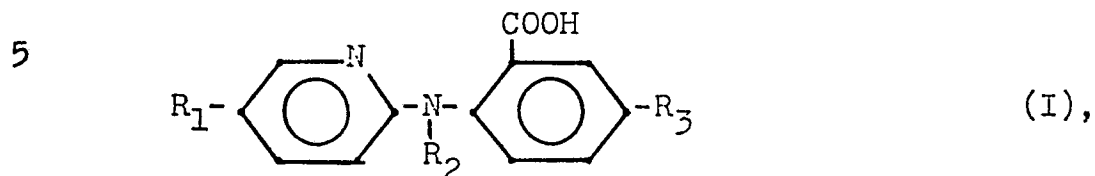
25

30

35

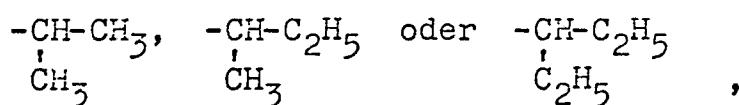
1 Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel



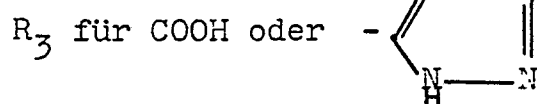
in der

10  $R_1$  für eine der Gruppen



$R_2$  für Wasserstoff, -CHO oder -CO-CH<sub>3</sub>

15 und



steht, sowie ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

20

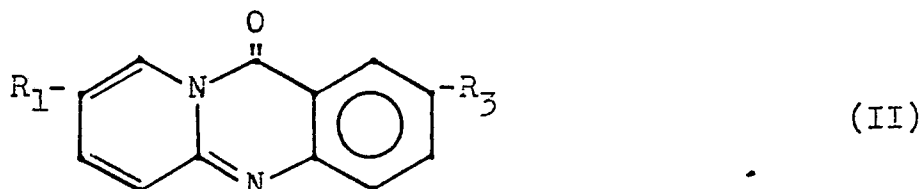
2. Pharmazeutische Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1.

25 3. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bei der Prophylaxe oder Bekämpfung allergischer Krankheiten.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) bei einer Verbindung der Formel

30

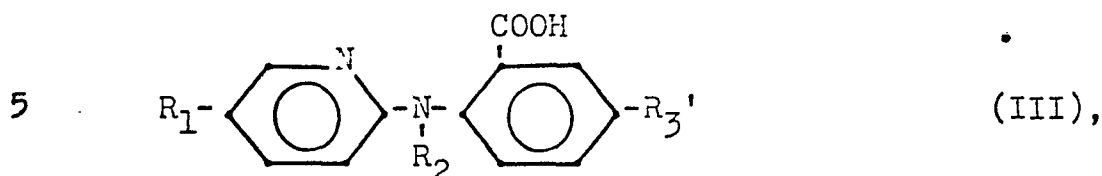


35

durch Behandlung mit basischen Stoffen eine Ringöffnung bewirkt und gewünschtenfalls anschließend die Aminogruppe formyliert oder acetyliert

1 oder daß man

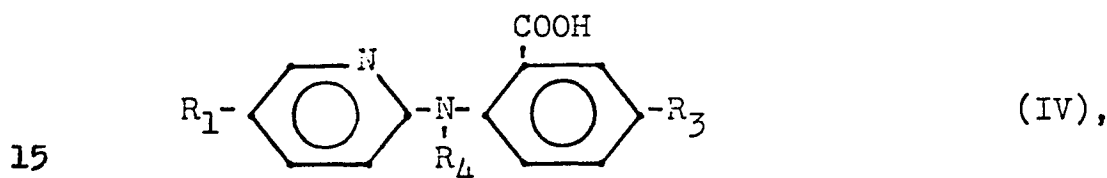
b) bei einer Verbindung der Formel



in der  $R_3'$  eine Vorstufe von  $R_3$  bedeutet, die Gruppe  $R_3'$  in die Gruppe  $R_3$  umwandelt

10 oder daß man

c) aus einer Verbindung der Formel



in der  $R_4$  eine von der Aminogruppe abspaltbare Gruppe bedeutet, die Gruppe  $R_4$  abspaltet.

20 5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$  für die Isopropylgruppe,  $R_2$  für Wasserstoff und  $R_3$  für die Carboxylgruppe steht, und ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

25 6. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$  für die Butyl-2-gruppe,  $R_2$  für Wasserstoff und  $R_3$  für die Carboxylgruppe steht.

30 7. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$  für die Pentyl-3-gruppe,  $R_2$  für Wasserstoff und  $R_3$  für die Carboxylgruppe steht.

35 8. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$  für die Isopropylgruppe,  $R_2$  für Wasserstoff und  $R_3$  für die Tetrazol-5-ylgruppe steht.

- 1 9. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß  $R_1$  für die Butyl-2-gruppe,  $R_2$  für Wasserstoff und  
5  $R_3$  für die Tetrazol-5-ylgruppe steht.

5

10. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß  $R_1$  für die Pentyl-3-gruppe,  $R_2$  für Wasserstoff und  
10  $R_3$  für die Tetrazol-5-ylgruppe steht.

10

15

20

25

30

35



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0056114  
Nummer der Anmeldung

EP 81 11 0105.4

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
D,X	DE - A1 - 2 735 919 (C.H. BOEHRINGER ) * Ansprüche 1 bis 4 *	1-4	C 07 D 213/74 C 07 D 401/12 A 61 K 31/44
A	US - A - 4 186 204 (R.G. HARRISON et al.) * Ansprüche 1, 19, 22 * & DE - A - 2 625 227	1-3	//C 07 D 213/75
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Band 14, Nr. 5, 1971 Washington D.M. BAILEY et al. "Effect of 2-anilino- nopyridines on Protein Synthesis" seiten 439 bis 443 * Seite 440, Verbindung Nr. 7 *	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)  A 61 K 31/44 C 07 D 213/74 C 07 D 213/75 C 07 D 257/04 C 07 D 401/12
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			& Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
Recherchenort Berlin		Abschlußdatum der Recherche 01-04-1982	Prüfer FROELICH